

TREATMENT OF INFLAMMATION AND SYNTHETIC DRUG FOR TREATING SAME

Patent number: JP3181422
Publication date: 1991-08-07
Inventor: JIYON REZUDEI; ARAN WAKUTAA
Applicant: JIYON REZUDEI;; ARAN WAKUTAA
Classification:
- international: A61K37/64
- european:
Application number: JP19900238844 19900906
Priority number(s): US19890445005 19891204

Also published as:

 EP0432117 (A1)
 EP0432117 (B1)
 CA2019974 (C)

Abstract of JP3181422

PURPOSE: To prevent or treat inflammations of mammals or domestic fowls by administering an adequate amount of α 1-antichymotrypsin thereto. **CONSTITUTION:** α 1-Antichymotrypsin, its base or derivative alone or as a mixture thereof with other serine protease inhibitors, preferably the α 1- antichymotrypsin is administered to directly or prophylactically treat inflammatory symptoms. Various symptoms related to arthritis and rheumatic arthritis including those due to viral or bacterial infection, burns, skin inflammations, various inflammatory symptoms of eyes and ears including those due to the viral and bacterial infection, human skin mast cell chymase, etc., are cited as the inflammatory symptoms treatable with this compound.

Data supplied from the *esp@cenet* database - Worldwide

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平3-181422

⑬ Int. Cl.⁵
A 61 K 37/64

識別記号 庁内整理番号
ABE 8615-4C
ABL
ABM
ADA

⑭ 公開 平成3年(1991)8月7日

審査請求 未請求 請求項の数 15 (全7頁)

⑮ 発明の名称 炎症の治療方法及び炎症の治療用合成薬

⑯ 特 願 平2-238844

⑰ 出 願 平2(1990)9月6日

優先権主張 ⑱ 1989年12月4日 ⑲ 米国(US) ⑳ 445,005

㉑ 発 明 者 ジョン レズデイ アメリカ合衆国 ニュージャージー州 08034 チェリー
ヒル キングストン ドライブ 976番地

㉒ 発 明 者 アラン ワクター アメリカ合衆国 アリゾナ州 85284 テンペ サウス
グランドビュウ 9822番地

㉓ 出 願 人 ジョン レズデイ アメリカ合衆国 ニュージャージー州 08034 チェリー
ヒル キングストン ドライブ 976番地

㉔ 出 願 人 アラン ワクター アメリカ合衆国 アリゾナ州 85284 テンペ サウス
グランドビュウ 9822番地

㉕ 代 理 人 弁理士 広江 武典

明 細 書

説 明 書

1. 発明の名称

炎症の治療方法及び炎症の治療用合成薬

(8) 前記炎症部における適量アルファ 1-アン
チキモトリプシンの局所投与からなる皮膚の炎
症の治療法。

2. 特許請求の範囲

(1) アルファ 1-アンチキモトリプシン、その
塩基あるいは誘導体の適量を投与することから
なる哺乳動物あるいは家禽の炎症に対する予防
的及び直接的治療法。

(7) アルファ 1-アンチキモトリプシン、その
誘導体あるいは塩基の適量を投与することから
なる人体における眼及び耳の炎症症状の治療法
あるいはその予防的治療法。

(2) 他のセリンプロテアーゼ投与を含む請求項
1記載の方法。

(8) 少なくともひとつの他のセリンプロテアーゼ
抑制剤を含む請求項7記載の方法。

(3) 前記他のセリンプロテアーゼがアルファ
1-アンチトリプシンであるところの請求項2
記載の方法。

(9) アルファ 1-アンチキモトリプシンが局所
投与されるところの請求項7記載の方法。

(4) 人体皮膚マストセルキマーゼの抑制に効果的
な分量の前記人体アルファ 1-アンチキモト
リプシンの局所投与からなる炎症症状に悩む人
体への局所炎症治療法。

(10) 治療される症状が結膜炎であるところの請求
項7記載の方法。

(5) 炎症の原因が火傷であるところの請求項3記

(11) 炎症症状がぶどう膜炎の炎症であるところの
請求項7記載の方法。

(12) アルファ 1-アンチキモトリプシン、その
塩基あるいは誘導体及び等張の溶液の適量から

なる眼及び耳の炎症症状の治療に使用されるところの合成薬剤。

(13)少なくともひとつの他のセリンプロテアーゼの遺棄を含む請求項12記載の合成薬。

(14)前記他のセリンプロテアーゼがアルファ1-アンチトリプシンであるところの請求項13記載の合成薬。

(15)適量のアルファ1-アンチキモトリプシン及び適正な無水性リピド混合担体からなる皮膚炎症の局部治療用合成薬。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、炎症を有する哺乳動物の治療及びその治療合成薬に関するものである。さらに特定すれば、本発明はアルファ1-アンチキモトリプシン(alpha 1-antichymotrypsin)、その塩基あるいは誘導体(derivatives)を投与することにより、哺乳動物及び家禽の炎症症状の直接的あるいは

ジの「人体アルファ1-アンチキモトリプシン、アルファ1-アンチトリプシン(Antitrypsin)及びアンチトロンビンⅢ(Antithrombin Ⅲ)間のセクエンスホモロジー」と題する記事中で、本発明に使用されるアルファ1-アンチキモトリプシン分離のための一方法が開示されている。

アルファ1-アンチキモトリプシンは肝臓内で合成されるプラズマプロテアーゼ抑制剤である。それは約68,000ドルトン(68,000Dalton)を有するグリコペプチドの単鎖であり、キモトリプシン類酵素に類似し、セリンプロテアーゼ抑制剤の分類に属する。アルファ1-アンチキモトリプシンは構造的にアルファ1-アンチトリプシンと関連を有する。

ここに参照として記載した、ベルギー国特許第830,629号(1975)は、負電荷リボサム内で合体した免疫学上効力を有する薬剤により誘導付けられた免疫上活性を有する合成薬を開示し、クレームしている。そのようにしてカプセル

は予防的治療法に関するものである。特に、眼及び耳の病気の局所治療合成薬及び治療法を提供するものである。

(従来の技術及び問題点)

アルファ1-アンチキモトリプシンは自然発生的プロテインである。マイスター、ビーナス、ラス、ダブリューにより1981年版デザインヒストバトール誌内の記事「組織球腫瘍の免疫組織化学的特徴(Immunohistochemical Characterization of Histocytic Tumors)」4:79-87で開示されたごとく、アルファ1-アンチキモトリプシンは悪性マクロファージ内に存在し、モノサイト/マクロファージシリーズの細胞に対する有効な免疫組織化学マーカーとして提案されてきた。

ここに参照として記載したチャンドラ他による1983年10月26日版バイオケミストリー誌第22巻22号5055ページから5061ページ

に述べられたそれら薬剤のいくつかは、ビールス、アンチゲン、バクテリア、アンチゲン等を含む。

ここに参照として記載した、米国特許第4,356,167号でエル、エー、ケリーは本発明に関して使用され得るリボサム薬投与システムを開示している。

ここに参照として記載した、米国特許第4,239,754号で、サチェ他は経口投与用リボサム合成薬を開示している。

(発明が解決しようとする課題)

本発明の目的は、炎症症状で苦しむ患者に対し、薬の適切な形態により純粋アルファ1-アンチキモトリプシンを投与することである。

本発明の目的は、炎症症状に伴う腫れ、赤みを除去する抗炎症合成薬を製造することである。

本発明の別の目的は、人体が耐え得る、副作用の無い、抗炎症合成薬を製造することである。

本発明のさらなる目的は、炎症症状を治療する

方法及び合成薬を提供することである。本発明のさらに別の目的は、眼及び耳の炎症症状の直接的あるいは予防的治療法を提供することである。

(発明の構成及び作用)

本発明は、適正な合成薬物におけるアルファ 1-アンチキモトリプシンあるいはその誘導体の投与による、人体を含む哺乳動物の炎症症状治療法に関するものである。

アルファ 1-アンチキモトリプシンで治療可能な炎症症状には、骨と関節の炎症、臓の炎症、火傷、皮膚炎症あるいは炎症皮膚学上の症状、眼及び耳の炎症等が含まれる。

アルファ 1-アンチキモトリプシンの使用は、ビールス及びバクテリア感染によるものを含む種々の関節炎の治療に特に有用であった。アルファ

1-アンチキモトリプシンは、リユーマチ性関節炎に関連した諸症状の素早い治療に効果的に使用できる。その合成薬は炎症において腫れ及び赤

認されている。本発明の組換え遺伝子製品は製造中のビールス汚染が皆無であるがため特に有用である。

炎症抑制剤としてのアルファ 1-アンチキモトリプシンの活性は、運動及び比較実験を利用したエンザイム キネティック分析により決定された。マストセルキマーゼに対して処理されたとき、その主体量は少なくとも30%活性を有することが確認された。カテプシン-G (Cathepsin-G) に対して試験されたとき、 6×10^7 の結合定数があった。マストセルキマーゼに対する比較試験においては、 3×10^7 の結合定数があった。

その塩基と誘導体は、合成薬の利用に影響を与えることなく、他のプロテインと関連する通常技術を利用して製造される。他のプロテインあるいはペプチドに類したエステル類、アルカリ金属塩類、酸性塩類ができることもある。

局部に適用されるとき、適正な合成形態のアル

みを減少させる血管収縮を引き起こすことが発見されている。

同様に治療可能な他の炎症症状には、眼及び耳の炎症症状がある。そのような症状には、角膜炎、眼けん炎、結膜炎を含む結膜及び角膜炎症、外耳炎、中耳炎症等に関連したものが含まれる。

アルファ 1-アンチキモトリプシンの使用は、ビールス及びバクテリア感染によるものを含む種々の眼及び耳の炎症症状の治療に特に有用であった。

本発明の治療薬はクローニング及びオリゴヌクレオチドプローブあるいはアンチボディ プローブを利用した通常技術等により、用意できる。アルファ 1-アンチキモトリプシン並びにC1-エステラーゼ抑制剤に対するアンチセラはプローブとして使用可能である。C1-エステラーゼ抑制剤は免疫拡散分析により、人体血清中の他のどんな天然プロテインとも相互反応しないことが確

定されている。アルファ 1-アンチキモトリプシンは、乾せん、湿疹、にきび等を含む火傷及び炎症皮膚炎の治療に有用である。その合成薬は人体皮膚マストセルキマーゼを抑制することが発見されている。

患部において良い活性を与えるので、たとえば、リボサムで用意されたごとくの非水性リピド混合組体の使用は特に有利である。

そこで、特に請求項1に記載の本発明は、「アルファ 1-アンチキモトリプシン、その塩基あるいは誘導体の適量を投与することからなる哺乳動物あるいは家禽の炎症に対する予防的及び直接的治療法。」をその要旨としている。

請求項2に記載の本発明は、「他のセリンプロテアーゼ投与を含む請求項1記載の方法。」をその要旨としている。

請求項3に記載の本発明は、「前記他のセリンプロテアーゼがアルファ 1-アンチトリプシンであるところの請求項2記載の方法。」をその要

旨としている。

請求項4に記載の本発明は、「人体皮膚マストセルキマーゼの抑制に効果的な分量の前記人体アルファ 1-アンチキモトリプシンの局所投与からなる炎症症状に悩む人体への局所炎症治療法。」をその要旨としている。

請求項5に記載の本発明は、「炎症の原因が火傷であるところの請求項3記載の方法。」をその要旨としている。

請求項6に記載の本発明は、「前記炎症部における適量アルファ 1-アンチキモトリプシンの局所投与からなる皮膚の炎症の治療法。」をその要旨としている。

請求項7に記載の本発明は、「アルファ 1-アンチキモトリプシン、その誘導体あるいは塩基の適量を投与することからなる人体における眼及び耳の炎症症状の治療法あるいはその予防的治療法。」をその要旨としている。

とつの他のセリンプロテアーゼの適量を含む請求項12記載の合成薬。」をその要旨としている。

請求項14に記載の本発明は、「前記他のセリンプロテアーゼがアルファ 1-アンチトリプシンであるところの請求項13記載の合成薬。」をその要旨としている。

請求項15に記載の本発明は、「適量のアルファ 1-アンチキモトリプシン及び適正な無水性リピド混合担体からなる皮膚炎症の局所治療用合成薬。」をその要旨としている。

(実施例)

以下、本発明を実施例に従って説明する。

本発明の合成薬は、経口、局所あるいは非経口用に採用された形態により、人を含む哺乳動物の炎症治療に使用される。

本発明は、本発明の化合物からなる合成薬及び薬学上受け容れられる担体を提供する。その化合物は、単独であるいは幅広い治療を可能にするた

請求項8に記載の本発明は、「少なくともひとつの他のセリンプロテアーゼ抑制剤を含む請求項7記載の方法。」をその要旨としている。

請求項9に記載の本発明は、「アルファ 1-アンチキモトリプシンが局所投与されるところの請求項7記載の方法。」をその要旨としている。

請求項10に記載の本発明は、「治療される症状が結膜炎であるところの請求項7記載の方法。」をその要旨としている。

請求項11に記載の本発明は、「炎症症状がぶどう膜炎の炎症であるところの請求項7記載の方法。」をその要旨としている。

請求項12に記載の本発明は、「アルファ 1-アンチキモトリプシン、その塩基あるいは誘導体及び等張の溶液の適量からなる眼及び耳の炎症症状の治療に使用されるところの合成薬剤。」をその要旨としている。

請求項13に記載の本発明は、「少なくともひと

めに他のセリンプロテアーゼ抑制剤 (serine protease inhibitor) とともに使用可能である。アルファ 1-アンチトリプシンの利用が望ましい。

上記化合物は、約0.05重量%から5重量%までの濃度において目に局所使用すると効果的である。周知手段により、その化合物を様々な眼科フォーミュレーションに組み入れることが可能である。眼科溶液及び懸濁液は、望ましい調剤形態である。普通そのような調剤形態はソジウムクロリド (sodium chloride) と等張に調節されている。カルボキシメチルセルロースのような潤滑剤あるいはカルボボル (carbopol) もまた投薬増進に使用することが可能である。そのような調剤形態のpHは塩酸 (HCl) と水酸化ナトリウム (NaOH) で8.0から8.0になるよう典型的に調整されている。

経口投与用に採用された本発明の化合物からなる単位調剤合成薬は、本発明のさらに適正な合成

凝相を形成する。経口投与用合成薬は、多量投与においては共同で有効な血液レベルが期待でき、少量投与においてはそのような合成薬はウレアル管内 (ureal tract) の炎症治療に使用できる。

本発明の化合物の単位分量の重量は50から500mgが適しており、さらに望ましくは、50から250mgが適している。

一般的に、本発明の合成薬に存在する抗炎症剤の総量は、1500mgを超えることなく、通常100から1000mgの間である。

普通、(平均的な体重70kgの成人の場合) 500から3000mgの本発明合成薬が毎日の治療に投与可能である。また同量がこの症状の発生を抑えるのに投与可能である。

ウレアル管炎症や外部ぶどう膜炎の場合のような、ぶどう膜炎後の慢性病の治療において、患者は目薬投与と同時に、点滴により体重1kg当たり週15から90mgのアルファ 1-アンチキ

することが可能である。

本発明の化合物の投与に代わる方法は、注射可能懸濁液の使用である。そのような懸濁液は無菌水あるいは無菌含塩物等の中で造り出すことが可能であり、(たとえば、ベルギー国特許第839109号に記載された方法のごとく) ポリビニルピロリドン (polyvinylpyrrolidone) あるいはレシチン等の懸濁液も含有することができる。その代わりとしては、そのような合成物は、ビーナッツ油あるいはその等価物のごとき油性懸濁液内で製造することが可能である。

経口投与に採用された本発明化合物からなる単位分量合成薬は、本発明のさらに適正な合成形態を形成する。経口投与可能合成薬は、多量投与においては、共同による有効な血液レベルが得られ、少量投与においては、そのような合成薬は胃腸内の炎症を治療するのに使用される。

リボサムでアルファ 1-アンチキモトリブシ

モトリブシン化合物を体重1kg当たり毎分2mgの速度で投与される。

リボサムにアルファ 1-アンチキモトリブシン化合物を投与することは特に有利である。リボサム形態で静脈注射によりこの薬を投与するとき、さらに急速な吸収が行われる。そのような合成薬は、アンチバイオチックを生成する当業者にとり自明であるところの通常の薬剤投与の方法に基づいて、希釈剤、訪合剤、色彩、味、保存剤及び分解剤等のような通常の薬剤として利用可能な物質を含有することが可能である。

化合物の高血液レベルが注射あるいは注入投与された後に起こり得るので、本発明化合物の注射あるいは注入可能合成薬は特に適している。このように、本発明の一つの好ましい合成形態は、無菌状態における本発明の化合物からなる。

本発明の合成物の注射可能な溶液は、水あるいは水性エタノール等の無菌ピログレン液内で造り出

すことが可能である。リボサム形態で静脈注射により薬が投与されるとき、骨格筋肉同様肝臓や脾臓内でさらに素早く吸収される。この素早い吸収は、肝臓炎治療及び関節炎の部位治療に関して特に有用である。

リボサムの薬は、胃バリヤーを越え、胃内で分解しないように経口にて投与することができる。リボサム形態はまた、活性長期化のため、効果を遅らせることも可能にする。

リボサム形成可能であり、無毒で生理的に受け入れ可能な全ての新陳代謝可能リピド (lipid) が本発明実施において使用できる。ここに参照として記載した、1977年9月14日から16日にかけてのニューヨークアカデミー オブ サイエンス誌におけるダブリュー フール ハーグリーブス及びデー ダブリュー ディーマーの「リボサムに関する会議及び生物学と医学におけるその使用法」と題する記事中で開示されたごとくに

してリボサムは用意することができる。

以下の例において本発明の実体をさらに詳しく解説するが、それだけに限定する意図はない。個々の患者（人あるいは動物）に投与される特定アルファ 1-アンチキモトリブシンの量は、担当の内科医（あるいは獣医）の裁量の範囲であり、担当医の権限において独断的に決定されるべき要素であり、患者の年齢、体重、性別、病気の進行度のごとき要素に応じた分量で調整される。合成薬は腎臓を通じ、例えば、i.v.注入（infusion）及び注射のように、患部の状態に応じて非経口的に投与される。

（実施例1）

米国特許第4, 239, 764号の手続きを繰て、モル比7: 2: 1のレシチン、コレステロール及びジセチルリンサン塩の三成分により構成されているリビド相は、5.0 mlのクロロホルム及び蒸発した溶媒内で溶解させることにより、

アエロシル (aerosil)	50mg
Na-カルボキシメチルセルロース	18mg
クチナ H (Cuttina H)	12mg
ミクロクリスタリン セルロース (microcrystalline cellulose)	150mg

上記の物質は混合され、圧力を加えられ、コーティングドラム内で20 mgのヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートにより周知の方法でコーティングされる。

（実施例3）

カプセルは次のように製造する。

アルファ 1-アンチトリブシン	54mg
アルファ 1-アンチキモトリブシン	54mg
フォスフォリボン 80	200mg
タルクム (talcum)	3mg
マグネシウムステアラート	3mg
ミクロシルスタリン セルロース	100mg
エアロシル	25mg

2. 3 gのレシチンと、0. 04. 4 gのコレステロールと、0. 31 gのジセチルリンサン塩で用意され、4. 0 gのアルファ 1-アンチキモトリブシンはpH 7. 5から8. 0の50 mlの緩衝剤（クエン酸）内で溶解し、リン脂質に加えられる。この混合液は10秒間ソニフィケーション（sonification）される。

コレステロールの代わりに、デスモステロール（desmosterol）、エストラジオール（estradiol）及びB-シトステロール（B-sitosterol）等のリボサムを形成することのできるどんなステロールでも利用できる。

この合成薬は全身的な病気の治療に有効である。

（実施例2）

丸薬は次のように製造する。

アルファ 1-アンチキモトリブシン	218mg
フォスフォリボン 100	400mg
(Phospholipon)	

上記物質を粉状にしてカプセルに入れる（500 mgの硬質ゼラチンカプセル）。

アルファ 1-アンチキモトリブシンの代わりとしてどんな水溶性塩基でも使用可能である。

（実施例4）

眼及び耳用のホウ酸溶液-ソジウムホウ酸塩溶液が用意され、ソジウムヒドロキサイドによりpH 6から8に中性化される。それにアルファ 1-アンチキモトリブシンが加えられ、0. 5%の溶液が造られる。

この溶液は結膜炎及び、いわゆる「泳者の耳」の治療に使用が可能である。

望むならば、治療の範囲を広げるために他のセリンプロテアーゼ抑制剤、たとえば、アルファ 1-アンチトリブシン、を加えることが可能である。

（実施例5）

局部クリームは次のようにして製造された。

A. 以下の混合物が用意された。

有効成分	1.0g
オリーブオイル	5.0g
セタノール (Cetanol)	2.0g
ステアリン酸	5.0g
グリセリン脂肪酸エステル	12.0g
トウイーン B O (Tween 60)	5.0g

B. 以下の混合物も用意された。

プロピレン グリコール	5.0g
メチル パラベン	0.1g
プロピル パラベン	0.02g
蒸留水	総量で100gになるまで

通常の方法でAとBがブレンドされ、総量を100g、100重量%の局所クリームを製造し、にきび、湿疹、乾せん、その他の炎症皮膚病症状の治療に使用された。

(実施例6)

作用の無い、抗炎症合成薬を製造することができ、炎症症状で苦しむ患者に対して、薬の適切な形態により純粋アルファ 1-アンチキモトリプシンを投与することができる。

本発明は、炎症症状を治療する方法及び合成薬を提供することができ、さらに、眼及び耳の炎症症状の直接的あるいは予防的治療法を提供することができるという優れた効果を奏する。

以下の成分によって油性無水軟膏 (oleagenous anhyrous ointment) が製造された。

成分	%
有効成分	1.0
ソイ リン脂質	4.0
プラスチックベース S O W	94.975
ブチレン化ヒドロキシトルエン	0.025
	100.00

望むなら、有効成分としてアルファ 1-アンチキモトリプシンに代えて、アルファ 1-アンチキモトリプシンとアルファ 1-アンチトリプシンの混合物が利用できる。他の無水リピド混合担体もまた利用できる。

(発明の効果)

以上詳述したように本発明は、炎症症状に伴う腫れ、赤みを除去する抗炎症合成薬を製造することができ、又、本発明は、人体が耐え得る、副

特許出願人 ジョン レスディ
アラン ワクター

代理人 弁護士 廣江武典

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載
 【部門区分】第3部門第2区分
 【発行日】平成9年(1997)5月13日

【公開番号】特開平3-181422
 【公開日】平成3年(1991)8月7日
 【年通号数】公開特許公報3-1815
 【出願番号】特願平2-238844
 【国際特許分類第6版】

A61K 38/55 ABE
 ABL
 ABM
 ADA

【F1】

A61K 37/64 ABE 9051-4C
 ABL
 ABM
 ADA

手続補正書(自発)

平成8年7月2日

特許庁長官 渡川 佑二 殿

1. 事件の表示

平成2年特許願第238844号

2. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

(1)住 所 アメリカ合衆国 ニュージャージー州 08034

チェリー ヒル

キングストン ドライブ 976番地

氏 名 ジョン レズディー

国 籍 アメリカ合衆国

(2)住 所 アメリカ合衆国 アリゾナ州 85284

デンベ サウス グランドビュー

9822番地

氏 名 アラン ワクター

国 籍 アメリカ合衆国

3. 代理人

住 所 岐阜県岐阜市正木橋角631-7

〒502 TEL(058)294-1139

氏 名 (8393) 弁護士 渡江 武典

4. 補正命令の日付(出願審査請求の日付)

平成8年7月2日

5. 補正の対象

- (1)明細書の「特許請求の範囲」の欄
- (2)明細書の「発明の概要な説明」の欄

6. 補正の内容

(1)明細書を別紙の通り補正する。

(但し、上記以外の事項に補正はありません。)

7. 添付書類の目録

(1)全文補正明細書

1通
以上



引用文献

1. 発明の名称

炎症の治療方法及び炎症の治療用合成薬

2. 特許請求の範囲

(1) アルファ 1-アンチキモトリプシン及びアルファ 1-アンチトリプシンからなるグループから選択されるヒト型化合物(human-type compound)の量を含有することを特徴とする炎症治療用薬剤(pharmaceutical composition)。

(2) 前記化合物は、リコンビナント(recombinant)であることを特徴とする請求項1に記載の炎症治療用薬剤。

(3) アルファ 1-アンチキモトリプシン、その塩基あるいは誘導体及び導体の溶液の適量からなる組及び耳の炎症症状の治療に使用されるところの合成薬剤。

(4) 少なくともひとつの他のセリンプロテアーゼの適量を含む請求項3に記載の合成薬剤。

(5) 前記他のセリンプロテアーゼがアルファ 1-アンチトリプシンであるところの請求項4に記載の合成薬剤。

(6) 適量のアルファ 1-アンチキモトリプシン及び適量の無水性リビド結合剤体からなる炎症治療の局所治療用合成薬剤。

(7) 炎症の原因が火傷であるところの請求項1から6のいずれか一項に記載の薬剤。

(8) 治療される症状が腫瘍性であるところの請求項1から6のいずれか一項に記載の薬剤。

(9) 炎症症状がどのようにも原因の炎症であるところの請求項1から6のいずれか一項に記載の薬剤。

(10) アルファ 1-アンチキモトリプシン、その塩基あるいは誘導体の適量を含有することからなる哺乳動物(人を除く)あるいは家畜の炎症に対する予防的及び治療的治療法。

(11) 他のセリンプロテアーゼを含む請求項10に記載の方法。

(12) 前記他のセリンプロテアーゼがアルファ 1-アンチトリプシンであるところの請求項11に記載の方法。

(13) 炎症の原因が火傷であるところの請求項12に記載の方法。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、炎症を有する哺乳動物の治療及びその治療合成薬に関するものである。さらに特定すれば、本発明はアルファ 1-アンチキモトリプシン(alpha 1-antichymotrypsin)、その塩基あるいは誘導体(derivatives)を含有することにより、哺乳動物及び家畜の炎症症状の直接的あるいは予防的治療法に関するものである。特に、眼及び耳の病気の局所治療合成薬及び治療法を提供するものである。

(従来の技術及び問題点)

アルファ 1-アンチキモトリプシンは自然発生のプロテインである。マイスター ビー ナスラス ダブリューにより1981年版デザイン ヒストパトール誌内の記事「腫瘍組織の免疫組織化学的特徴(Immunohistochemical Characterization of Histiocytic Tumors)」4:79-87で開示されたごとく、アルファ 1-アンチキモトリプシンは急性マクロファージ内に存在し、モノサイト/マクロファージ シリーズの細胞に対する有効な免疫組織化学マーカーとして提案されてきた。

ここに参照として記載したチャンドラによる1983年10月25日版バイオケミストリー誌第22巻2号5056ページから5061ページの「人体アルファ 1-アンチキモトリプシン、アルファ 1-アンチトリプシン(Antitrypsin)及びアンチトリプシンIII(Antitrypsin III)間のセクエンス ホモロジー」と題する記事中で、本発明に使用されるアルファ 1-アンチキモトリプシン分離のための一方法が提示されている。

アルファ 1-アンチキモトリプシンは肝臓内で合成されるプラズマプロテアーゼ抑制剤である。それは約68,000ダルトンを有するグリコペプチドの単体であり、キモトリプシン阻害剤に類似し、セリンプロテアーゼ抑制剤の分類に属する。アルファ 1-アンチキモトリプシンは構造的にアルファ 1-アンチトリプシンと関連を有する。

ここに参照として記載した、ベルギー特許第830,529号(1975)

は、負電荷イオン内で合体した免疫上効力有する薬剤により特徴付けられた免疫上活性を有する合成薬を開示し、クレームしている。そのようにしてカプセルに入れられたそれら薬剤のいくつかは、ビールス アンチゲン、バクテリア アンチゲン等を含む。

ここに参照として記載した、米国特許第4,358,187号でエル エーグリーは本発明に關して使用されるリボサム凝縮システムを開示している。

ここに参照として記載した、米国特許第4,239,754号で、サチュエは傷口投与用リボサム合成薬を開示している。

(発明が解決しようとする課題)

本発明の目的は、炎症症状で苦しむ患者に対して、傷の適切な形態により純粋アルファ 1-アンチキモトリプシンを投与することである。

本発明の目的は、炎症症状に伴う腫れ、赤みを除去する炎症合成薬を製造することである。

本発明の別の目的は、人体が耐え得る、副作用の無い、炎症合成薬を製造することである。

本発明のさらなる目的は、炎症症状を治療する方法及び合成薬を提供することである。本発明のさらに別の目的は、眼及び耳の炎症症状の直接的あるいは予防的治療法を提供することである。

(発明の構成及び作用)

本発明は、適正な合成薬物におけるアルファ 1-アンチキモトリプシンあるいはその誘導体の投与による、哺乳動物(人を除く)の炎症症状治療法に関するものである。

アルファ 1-アンチキモトリプシンで治療可能な炎症症状には、骨と関節の炎症、目の炎症、火傷、皮膚炎症あるいは炎症性皮膚上の症状、眼及び耳の炎症等が含まれる。

アルファ 1-アンチキモトリプシンの使用は、ビールス及びバクテリア感染によるものを含む種々の炎症の治療に特に有用であった。アルファ 1-アンチキモトリプシンは、リウマチ性関節炎に関連した諸症状の最も早い段階に効果的に使用できる。その合成薬は炎症において腫れ及び赤みを減少させる血管収縮を

引き起こすことが発見されている。

同様に治療可能な他の炎症症状には、眼及び耳の炎症症状がある。そのような症状には、角膜炎、目げん炎、結膜炎を含む結膜及び角膜炎、外耳炎、中耳炎等に関連したものがある。

アルファ 1-アンチキモトリプシンの使用は、ビールス及びバクテリア感染によるものを含む種々の眼及び耳の炎症症状の治療に特に有用であった。

本発明の治療薬はクローニング及びオリゴヌクレオチドプローブあるいはアンチボディ プローブを利用した通電技術等により、用意できる。アルファ 1-アンチキモトリプシン並びにC1-エステラーゼ抑制剤に対するアンチセラはプローブとして使用可能である。C1-エステラーゼ抑制剤は免疫沈澱分析により、人体血清中の他のどんな天然プロテインとも相互反応しないことが確認されている。本発明の組織浸透性製品は製造中のビールス感染が皆無であるがため特に有用である。

炎症抑制剤としてのアルファ 1-アンチキモトリプシンの特性は、遠隔及び比較実験を利用したエンザイム キネティック分析により決定された。マストセルキマーゼに対して処理されたとき、その主体量は少なくとも30%活性を有することが確認された。カタリシン-G (Cathepsin-G) に対して試験されたとき、 6×10^7 の結合定数があった。マストセルキマーゼに対する比較試験においては、 3×10^7 の結合定数があった。

その塩基と誘導体は、合成薬の利用に影響を及ぼさず、他のプロテインと関連する通常技術を利用して製造される。他のプロテインあるいはペプチドに類似したエステル、アルカリ合剤、酸性塩基ができることもある。

局所に適用されるとき、適正な合成形態のアルファ 1-アンチキモトリプシンは、乾せん、浸透、にきび等を含む火傷及び炎症性皮膚の治療に有用である。その合成薬は人体皮膚マストセルキマーゼを抑制することが発見されている。

患部において高い活性を与えるので、たとえば、リボサムで用意されたごとくの水溶性リビド結合剤の投与は特に有利である。

そこで、特に請求項1に記載の本発明は、「アルファ 1-アンチキモトリプシン及びアルファ 1-アンチトリプシンからなるグループから選択されるヒト

質化合物(human-type compound)の組成を含むことを特徴とする炎症治療用薬剤 (pharmaceutical composition)。」をその要旨としている。

請求項2に記載の本発明は、「前記化合物は、リコンビナント(recombinant)であることを特徴とする請求項1に記載の炎症治療用薬剤。」をその要旨としている。

請求項3に記載の本発明は、「アルファ 1-アンチキモトリプシン、その塩基あるいは誘導体及び等価の濃度の量からなる眼及び耳の炎症症状の治癒に使用されるところの合成薬剤。」をその要旨としている。

請求項4に記載の本発明は、「少なくともひとつの他のセリンプロテアーゼの濃度を含む請求項3に記載の合成薬剤。」をその要旨としている。

請求項5に記載の本発明は、「前記他のセリンプロテアーゼがアルファ 1-アンチトリプシンであるところの請求項4に記載の合成薬剤。」をその要旨としている。

請求項6に記載の本発明は、「適量のアルファ 1-アンチキモトリプシン及び適量の生理性リピド配合体からなる皮膚炎症の局部治療用合成薬剤。」をその要旨としている。

請求項7に記載の本発明は、「炎症の原因が女性であるところの請求項1から6のいずれか一項に記載の薬剤。」をその要旨としている。

請求項8に記載の本発明は、「炎症される症状が経膜炎であるところの請求項1から6のいずれか一項に記載の薬剤。」をその要旨としている。

請求項9に記載の本発明は、「炎症症状がぶどう膜炎の炎症であるところの請求項1から6のいずれか一項に記載の薬剤。」をその要旨としている。

請求項10に記載の本発明は、「アルファ 1-アンチキモトリプシン、その塩基あるいは誘導体の濃度を投与することからなる哺乳動物(人を除く)あるいは家畜の炎症に対する予防的及び直接的治療法。」をその要旨としている。

請求項11に記載の本発明は、「他のセリンプロテアーゼ投与を含む請求項10に記載の方法。」をその要旨としている。

請求項12に記載の本発明は、「前記他のセリンプロテアーゼがアルファ 1-アンチトリプシンであるところの請求項11に記載の方法。」をその要旨とし

ている。

請求項13に記載の本発明は、「炎症の原因が火傷であるところの請求項12に記載の方法。」をその要旨としている。

(実施例)

以下、本発明を実施例に従って説明する。

本発明の合成薬剤は、経口、局部あるいは鼻腔口用に投与された形態により、人を含む哺乳動物の炎症治療に使用される。

本発明は、本発明の化合物からなる合成薬剤及び薬学上受け入れられる担体を提供し、その化合物は、単独であるいは幅広い投与を可能にするために他のセリンプロテアーゼ阻害剤 (serine protease inhibitors) とともに使用可能である。アルファ 1-アンチトリプシンの利用が望ましい。

上記化合物は、約0.05重量%から5重量%までの濃度において目に局部使用すると効果的である。周知手段により、その化合物を様々な阻害剤フォーミュレーションに組み入れることが可能である。眼科溶媒及び懸濁液は、望ましい剤形である。普通のような剤形はソジウムクロリド (sodium chloride) と等量に調製されている。カルボキシメチルセルロースのような増厚剤、あるいはカルボポリ(carbopol) もまた投与濃度を使用することが可能である。そのような剤形はpH7.5から8.0のpHと塩酸(HCl)と水酸化ナトリウム(NaOH)で6.0から8.0になるような典型的に調整されている。

経口投与用に採用された本発明の化合物からなる単位剤形合成薬剤は、本発明のさらに適正な合成薬剤を形成する。経口投与用合成薬剤は、多量投与においては共同で有効な血中レベルが期待でき、少量投与においてはそのような合成薬剤はウレアル管内(urea tract)の炎症治療に使用できる。

本発明の化合物の単位剤形の重量は500から5000mgが適しており、さらに望ましくは、500から2500mgが適している。

一般的に、本発明の合成薬剤に存在する抗炎症剤の量は、1500mgを超えることなく、通常100から1000mgの間である。

普通、(平均的な体重70kgの成人の場合)500から3000mgの本発明合成薬剤が毎日の治療に投与可能である。また同量がこの症状の発生を抑えるの

に投与可能である。

ウレアル管炎症や外傷など尿尿の場合のような、ぶどう膜炎の慢性期の治療において、患者は単独投与と同時に、点滴により体重1kg当たり週15から90mgのアルファ 1-アンチキモトリプシン化合物を体重1kg当たり毎分2mgの速度で投与される。

リボサムにアルファ 1-アンチキモトリプシン化合物を投与することは特に有利である。リボサム形態で静脈注射によりこの薬を投与すると、さらに迅速な吸収が行われる。そのような合成薬剤は、アンチバイオチェックを生成する当量者により自明であるところの通常の薬剤投与の方法に基づいて、希釈剤、緩衝剤、色彩、味、保存剤及び分解剤等のような通常の薬剤として利用可能な物質を含むことが可能である。

化合物の高血中レベルが注射あるいは注入投与された後に起こり得るので、本発明化合物の注射あるいは注入可能合成薬剤は特に適している。このように、本発明の一つの望ましい合成形態は、無菌状態における本発明の化合物からなる。

本発明の化合物の注射可能な溶媒は、水、あるいは水性エタノール等の無菌ピログリコール中で造り出すことが可能である。

本発明の化合物の投与に代わる方法は、注射可能な溶液の使用である。そのような溶液は無菌水あるいは無菌溶液等の中で造り出すことが可能であり、(たとえば、ペルギー特許第839109号に記載された方法のごとく)ポリビニルピロリドン (polyvinylpyrrolidone) あるいはレシチン等の界面活性剤を含むことができる。その代わりとしては、そのような合成薬剤は、ピーナツ油あるいはその誘導体のごとき油溶性溶液中で製造することが可能である。

経口投与に採用された本発明化合物からなる単位剤形合成薬剤は、本発明のさらに適正な合成薬剤を形成する。経口投与可能合成薬剤は、多量投与においては、共同による有効な血中レベルが得られ、少量投与においては、そのような合成薬剤は胃腸内の炎症を治療するのに使用される。

リボサムでアルファ 1-アンチキモトリプシンを投与することは特に有利であった。リボサム形態で静脈注射により薬が投与されるとき、腎臓内同様に腎臓や心臓内でさらに速く吸収される。この薬早い吸収は肝臓炎症及び胆嚢炎の

部位治療に関して特に有用である。

リボサムの薬は、胃バリアーを越え、胃内で分解しないように経口投与することができる。リボサム形態はまた、活性腸消化のため、効果をもたらすことも可能にする。

リボサム形成可能であり、無菌で生理的に受け入れ可能な全ての新陳代謝可能リピド (lipid) が本発明実施において使用できる。ここに参照として記載した、1977年9月14日から16日にかけてのニューヨークアカデミー オブ サイエンスにおけるダブリュー アル ハーグリーブス及びデー ダブリュー ディーマーの「リボサムに関する会議及び生化学と医学におけるその使用法」と題する記事中で開示されたごとくにしてリボサムは用意することができる。

以下の例において本発明の実体をさらに詳しく解説するが、それだけに限定する意図はない。個々の患者(人あるいは動物)に投与される特定アルファ 1-アンチキモトリプシンの量は、担当の内科医(あるいは獣医)の裁量の範囲であり、担当医の判断において断片的に決定されるべき要素であり、患者の年齢、体重、性別、病気の進行度のごとき要素にあじた分量で調製される。合成薬剤は胃腸を通じ、例えば、i.v. 注入 (infusion) 及び注射のように、患部の状態に応じて経口的に投与される。

(実施例1)

米国特許第4,239,754号の手続きを経て、モル比7:2:1のレシチン、コレステロール及びジセチルリンサン塩の三成分により構成されているリピド相は、50mlのクロロホルム及び蒸発した溶媒内で溶解させることにより、2.8gのレシチンと、0.04-0.4gのコレステロールと、0.31gのジセチルリンサン塩で用いられ、4.0gのアルファ 1-アンチキモトリプシンはpH7.5から8.0の50mlの緩衝液(クエン酸)内で溶解し、リン脂質に加えられる。この混合液は10秒間ソニフィケーション (sonification) される。

コレステロールの代わりに、デスモステロール (desmosterol)、エストラジオール (estradiol) 及びテストステロール (testosterone) 等のリボサムを形成することのできるようなステロールでも利用できる。

この合剤は全身的な病氣治療に有効である。

(実施例2)

丸薬は次のように製造する。

アルファ 1-アンチキモトリプシン	216mg
フォスフォリボン 100	400mg
(Phospholipon)	
アエロシル (aerosil)	50mg
Na-カルボキシメチルセルロース	16mg
クチナ H (Cuttina H)	12mg
ミクロクリスタリン セルロース	150mg
(microcrystalline cellulose)	

上記の物質は混合され、圧力を加えられ、コーティングドラム内で30mgのヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートにより周知の方法でコーティングされる。

(実施例3)

カプセルは次のように製造する。

アルファ 1-アンチトリプシン	54mg
アルファ 1-アンチキモトリプシン	54mg
フォスフォリボン 80	200mg
タルカム (talcum)	3mg
マグネシウムステアレート	3mg
ミクロシルスタリン セルロース	100mg
エアロシル	25mg

上記物質を粉状にしてカプセルに入れる(500mgの硬質ゼラチンカプセル)。

アルファ 1-アンチキモトリプシンの代わりとしてどんな水溶性塩基でも使用可能である。

(実施例4)

眼及び耳用のホウ酸溶液-ソジウムホウ酸塩溶液が用意され、ソジウムヒドロキไซด์によりpH5から8に中性化される。それにアルファ1-アンチキモトリプシンが加えられ、0.5%の溶液が造られる。

この溶液は結膜炎及び、いわゆる「痒者の耳」の処置に使用が可能である。望むならば、治療の範囲を広げるために他のセリンプロテアーゼ阻害剤、たとえば、アルファ 1-アンチトリプシン、を加えることが可能である。

(実施例5)

局部クリームは次のようにして製造された。

A. 以下の混合物が用意された。

有効成分	1.0g
オリーブオイル	5.0g
セタノール (Cetanol)	2.0g
ステアリン酸	5.0g
グリセリン脂肪酸エステル	12.0g
トウイーン 60 (TWEEN 60)	5.0g

B. 以下の混合物も用意された。

プロピレン グリコール	5.0g
メチル パラベン	0.1g
プロピル パラベン	0.02g
蒸留水	降量で100gになるまで

通常の方法でAとBがブレンドされ、降量を100g、100重量%の局部クリームを製造し、にきび、湿疹、乾せん、その他の炎症皮膚病症状の治療に使用された。

(実施例6)

以下の成分によって油性無水軟膏 (oleaginous anhydrous ointment) が製造され

た。

成分	%
有効成分	1.0
ソイ リン脂質	4.0
プラスチバース 50W	94.975
ブチレン化ヒドロキシルエン	0.025
	100.00

望むなら、有効成分としてアルファ 1-アンチキモトリプシンに代えて、アルファ 1-アンチキモトリプシンとアルファ 1-アンチトリプシンの混合物が利用できる。他の無水リッド混合担体もまた利用できる。

(発明の効果)

以上詳述したように本発明は、炎症症状に伴う腫れ、赤みを除去する抗炎症合剤を製造することができる。又、本発明は、人体が耐え得る、副作用の無い、抗炎症合剤を製造することができ、炎症症状で苦しむ患者に対して、薬の適切な形態により純粋アルファ 1-アンチキモトリプシンを投与することができる。

本発明は、炎症症状を治療する方法及び合剤を提供することができ、さらに、眼及び耳の炎症症状の直接的あるいは予防的治療薬剤を提供することができるという優れた効果を奏する。

特許出願人 ジョン レズディ
アラン ワクラー

代理人 弁理士 廣江武典